



**Universidade do Porto**

**Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar**

# **ENDOCARDITE INFECIOSA – ABORDAGEM CLÍNICA, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

**Dissertação - Tese de Mestrado**

**Artigo de Revisão Bibliográfica**

**João Pedro Baptista Gonçalves**

**Orientadora: Dr<sup>a</sup> Filomena Oliveira**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Porto 2014**

## **Agradecimentos**

Gostaria de apresentar os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para a realização desta dissertação.

À minha orientadora, Dra. Filomena Oliveira, por toda a disponibilidade, apoio, compreensão, orientação e paciência demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço também à minha família, por todo o amor, carinho e compreensão que sempre me dispensaram.

Por fim, agradeço aos meus amigos pelo apoio, preocupação e amizade demonstrados não só ao longo deste ano, mas também durante todo o curso

A todos o meu muito Obrigado !

## **Resumo**

A Endocardite infecciosa é uma doença grave e complexa associada a um prognóstico sombrio. Apesar dos avanços a nível do diagnóstico e do tratamento, a incidência e a mortalidade não se reduziram significativamente ao longo dos tempos. Este facto deve-se à mudança nas características da população atualmente afetada por esta patologia, nomeadamente o aumento da esperança média de vida, da prevalência da patologia valvular degenerativa e de doentes portadores de próteses valvulares, para além de que os microorganismos são cada vez mais patogénicos e resistentes à terapêutica .

Esta patologia caracteriza-se por ser uma infeção do endocárdio, envolvendo lesões ao nível das válvulas cardíacas, podendo também atingir o miocárdio e estar associada a fenómenos embólicos. Apresenta grande variabilidade a nível das suas manifestações clínicas, dependendo da existência ou não de patologia cardíaca prévia, do tipo de microorganismos envolvidos e do local onde se instala o processo infeccioso, sendo muitas vezes necessário uma equipa multidisciplinar na abordagem desta patologia.

Esta dissertação tem o intuito de analisar o conhecimento mais relevante presente na literatura atual, sobre endocardite infecciosa, que envolve as válvulas nativas, as próteses valvulares, os doentes portadores de dispositivos cardíacos implantáveis e os doentes com abuso de drogas endovenosas, assim como avaliar as diferenças existentes ao nível de etiologia, sintomatologia, tratamento e prognóstico.

## **Palavras chave**

Endocardite Infecciosa, Válvulas Nativas, Válvulas Protésicas, Antibioterapia, Profilaxia

## **Abstract**

Infective endocarditis is a serious and complex disease with poor prognosis . Despite the progresses related to the diagnosis and treatment , the incidence and death rates haven't change significantly, mostly due to changes in the characteristics of the global population, including the increase in average life expectancy, the incidence of degenerative valvular disease, the number of patients with prosthetic valves and the increase of the microorganisms resistances.

This disease consists of an infection of the endocardium with lesions in the cardiac valves, which can also affect the myocardium and be associated with embolic events. It shows great variability in terms of clinical manifestations, depending on the presence or absence of prior cardiac disease, the type of microorganisms involved and the location where the infectious process is installed, being a multidisciplinary team necessary to approach this pathology.

The aim of this thesis is to analyze the most relevant knowledge present in the current literature about infective endocarditis involving native valves and prosthetic valves, patients with implantable cardiac devices and patients with intravenous drug abuse, as well as to estimate the differences in etiology, clinical characteristics, treatment and prognosis.

## **Key-words**

Infective Endocarditis, Native Valves, Prosthetic Valves, Antimicrobial therapy, Prophylaxis

## Índice

Epidemiologia.....	8
Etiopatogenia .....	8
Microbiologia .....	9
Classificações e definições .....	9
Diagnóstico.....	11
Ecocardiograma.....	12
Diagnóstico microbiológico.....	13
Critérios de Duke.....	13
Tratamento.....	15
Antibioterapia .....	15
Streptococcus viridans e Streptococcus bovis/outras espécies de streptococcus .....	16
Staphylococcus aureus e staphylococcus coagulase negativa.....	16
Enterococcus .....	17
Bactérias Gram negativas.....	17
Fungos .....	17
Complicações e Indicações para tratamento cirúrgico .....	18
Insuficiência cardíaca .....	18
Infeção perivalvular.....	18
Fenómenos embólicos .....	19
Modalidades cirúrgicas .....	19
Outras complicações .....	20
Neurológicas.....	20
Aneurisma micóticos.....	21
Renais .....	21
Abscessos metastáticos .....	21
Músculo-esqueléticas.....	21
Complicações associada ao tratamento médico/cirúrgico .....	22
Prognóstico .....	22
Profilaxia.....	23
Procedimentos invasivos que podem estar associados a bacteriemia transitória .....	24
Situações particulares .....	26
Endocardite infecciosa associada a válvulas protésicas.....	26

Endocardite infecciosa associada a aparelhos cardíacos implantáveis .....	27
Endocardite infecciosa associada a drogas injetáveis .....	28
Conclusões .....	30
Referências Bibliográficas .....	31
Anexos .....	43
Anexo 1 .....	43
Anexo 2 .....	44
Anexo 3 .....	45
Anexo 4 .....	46
Anexo 5 .....	46

## **Abreviaturas**

AIT - Acidente Isquêmico Transitório

AV - Auriculoventricular

AVC - Acidente vascular Cerebral

EI - Endocardite Infeciosa

ETE - Ecocardiograma Transesofágico

ETT - Ecocardiograma Transtorácico

EV - Endovenoso

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IC - Insuficiência Cardíaca

IM - Intramuscular

MIC - Concentração Mínima Inibitória

MRSA - Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

RM - Ressonância Magnética

TC - Tomografia Computorizada

## **Epidemiologia**

A epidemiologia da endocardite infecciosa (EI) alterou-se ao longo dos últimos anos, em particular nos países mais desenvolvidos. No passado estava associada a adultos jovens com patologia valvular prévia, de etiologia reumatismal na grande maioria dos casos. Atualmente a EI atinge indivíduos mais idosos, com doença valvular degenerativa, portadores de válvulas protésicas ou dispositivos intracardíacos, verificando-se um grande declínio da patologia reumática <sup>[1]</sup>. A incidência varia entre 3-13 doentes / 100.000 habitantes/ano, e cerca de 25 a 38 % dos casos estão associados a infeções nosocomiais, para as quais contribui uma série de factores epidemiológicos como a idade avançada dos doentes, a incidência de comorbilidades e de implantes cardíacos e o papel do *S. aureus* e do MRSA.

## **Etiopatogenia**

Apesar de alguns microorganismos como o *Staphylococcus aureus* serem capazes de infetar válvulas cardíacas saudáveis, o endotélio cardíaco é normalmente resistente a bactérias e fungos. A presença de uma lesão ao nível do endocárdio <sup>[3]</sup> favorece a aderência de plaquetas, fibrina e microorganismos <sup>[4]</sup>, com posterior ativação do sistema de coagulação. Deste modo forma-se uma coleção de leucócitos, hemácias, fibrina, plaquetas e densos agregados de bactérias <sup>[5]</sup>, a que se denomina vegetação.

Existe um conjunto de fatores de risco associados à EI, entre eles:

- Idade >60 anos
- Sexo masculino<sup>[6]</sup>
- Utilização de drogas injetáveis
- Higiene oral precária<sup>[7]</sup>
- Alterações valvulares<sup>[8,9]</sup>
- Doenças cardíacas congénitas<sup>[10]</sup>
- Válvulas cardíacas protésicas<sup>[11]</sup>
- Endocardite infecciosa prévia<sup>[12, 13]</sup>
- Dispositivos cardíacos implantáveis
- Hemodiálise crónica<sup>[14]</sup>



## Microbiologia

Os staphylococcus, streptococcus e enterococcus são os principais microorganismos associados à EI <sup>[15]</sup>. Em alguns estudos, o Staphylococcus aureus é o principal microorganismo ultrapassando os streptococcus orais (S. sanguis, S. mitis, S. salivarius, S. mutans e Gemella morbillorum), previamente conhecidos como Streptococcus viridans <sup>[16,17]</sup>. Esta condição pode estar relacionada com o aumento da prevalência de diabetes mellitus, do número de dispositivos intravasculares, do uso de técnicas dialíticas e do abuso de drogas EV <sup>[18]</sup>. Contudo, tal alteração varia bastante de acordo com a região geográfica, continuando nos países menos desenvolvidos a serem os streptococcus orais, os agentes mais prevalentes associado à patologia reumática cardíaca <sup>[19]</sup>.

Os streptococcus do grupo D, formam o complexo Strept. bovis/Strept. equinus e incluem espécies comensais do trato gastrointestinal humano, entre eles o E. faecalis e o E. faecium, também elas responsáveis por alguns casos de EI.

Apesar de menos prevalentes, muitos outros microorganismos podem ser a causa de EI, entre eles bacilos gram negativos do grupo HACEK (Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae e K. denitrificans), Brucella, Coxiella burnetii, Bartonella, Chlamydia, Tropheryma whipplei e fungos.

## Classificações e definições

De modo a facilitar a orientação da estratégia clínica, classificou-se a EI de acordo com alguns parâmetros <sup>[20]</sup>.

### EI de acordo com a localização da infecção e presença/ausência de material intracardíaco

- EI que atinge as cavidades cardíacas esquerdas com válvulas nativas
- EI que atinge as cavidades cardíacas esquerdas com válvulas protéticas
  - Válvula protésica recente: cirurgia <1ano
  - Válvula protésica tardia: cirurgia > 1 ano
- EI que atinge as cavidades cardíacas direitas
- EI associada a dispositivos cardíacos (pacemakers permanentes ou CDI)

---

### El de acordo com o modo de aquisição

- El associada aos cuidados de saúde
  - Nosocomial: doente hospitalizado >48h antes do início dos sinais/sintomas associados à El
  - Não nosocomial: doente hospitalizado há < 48h antes do início dos sinais/sintomas associados à El.
- El adquirida na comunidade : Sinais e sintomas associados à El há < 48h depois da admissão, em doentes sem critérios de cuidados de saúde prolongados
- El associada a abuso de drogas endovenosas: El em doente com consumo ativo de drogas endovenosas, sem outra fonte alternativa de infeção

---

### El ativa

- Febre persistente e hemoculturas positivas ou
- Morfologia inflamatória ativa detetada na cirurgia ou
- Doentes ainda sobre antibioterapia ou
- Evidência histopatológica de El ativa

---

### Recorrência

- Recidiva: episódios repetidos de El devido ao mesmo microorganismo < 6 meses desde o episódio inicial
- Reinfeção: infeção por diferentes microorganismos ou episódios repetidos de El devido ao mesmo microorganismo > 6 meses desde o episódio inicial

Tabela nº 1 - Classificações e definições da El - Fonte: Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009

## Diagnóstico

O diagnóstico de EI requer uma abordagem multidisciplinar, englobando uma avaliação clínica, laboratorial e realização de exames de imagem. O subdiagnóstico pode ser catastrófico culminando na morte do doente e o *overdiagnosis* pode conduzir a semanas de antibioterapia desnecessária, com custos excessivos e efeitos secundários evitáveis.

É importante reter que a EI pode apresentar-se tanto como um quadro agudo e rapidamente progressivo como um processo sub-agudo ou crónico, com febre baixa, prolongada e sintomas inespecíficos.

---

### Sinais e sintomas associados a EI

- Febre inexplicada - 90 %
- Suores noturnos
- Novo sopro cardíaco regurgitante - 85 %
- Eventos embólicos de origem desconhecida
- Insuficiência cardíaca de novo
- Glomerulonefrite
- Sinais clássicos de EI
  - vegetações aderentes às estruturas valvulares
  - petéquias
  - hemorragias sub-ungueais
  - máculas de Roth
  - lesões de Janeway
  - nódulos de Osler

Tabela nº 2 -Sinais e sintomas associados a EI - Fonte: Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009

Os sinais clássicos de EI são cada vez menos prevalentes, visto que se tem diagnosticado a doença numa fase mais precoce. A presença de determinados fatores de risco como, material protésico intracardíaco, história prévia de EI, doença cardíaca congénita, doentes

imunodeprimidos, intervenção invasiva recente associada a bacteriemia e abuso de drogas EV devem-nos fazer suspeitar desta patologia <sup>[21]</sup>. Perante indivíduos idosos e imunodeprimidos, a apresentação pode ser atípica e a febre é bem menos frequente <sup>[22]</sup>.

Num doente febril, alguns resultados laboratoriais como a leucocitose, a velocidade de sedimentação e a proteína C reativa elevada, apesar de inespecíficos, podem aumentar o grau de suspeita clínica. A presença de hematúria, microhematúria, proteinúria ou piúria ao exame de urina, podem ser resultado de efeitos imunológicos por parte da EI <sup>[23]</sup>.

### Ecocardiograma

A importância do ecocardiograma no diagnóstico, avaliação e follow-up da EI está bem estabelecida, sendo necessária a realização deste exame o quanto antes, sempre que se suspeite desta patologia <sup>[24]</sup>. A primeira abordagem é através do ecocardiograma transtorácico (ETT), apesar do transesofágico (ETE) ser necessário na maioria dos doentes, particularmente na presença de válvulas protésicas, situações de má qualidade de imagem, vegetações de pequenas dimensões, abscessos ou deiscência de próteses <sup>[25]</sup>.

A sensibilidade do ETT encontra-se entre os 40-63 % e do ETE entre os 90-100 % <sup>[26]</sup>. Um ETE negativo não exclui a possibilidade de EI, devendo o estudo ser repetido 7-10 dias depois se se mantiver a suspeita clínica.

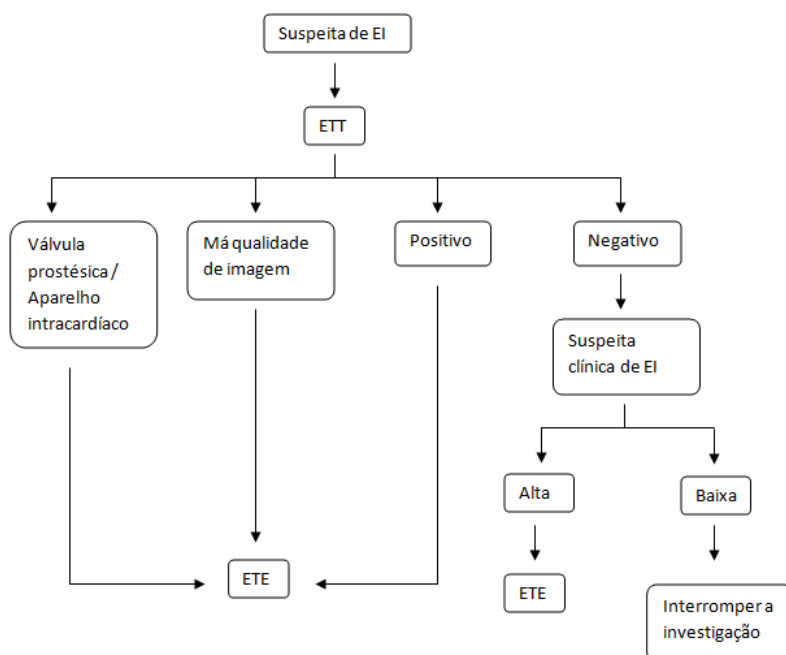


Imagem nº 1 - Indicações para ecocardiografia na suspeita de EI -  
Fonte: Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009

O uso de outros métodos de imagem como TC, RM e PET, têm um papel limitado no diagnóstico da EI <sup>[27]</sup>, sendo necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia.

### Diagnóstico microbiológico

Para além dos sintomas e sinais clínicos e dos achados ecocardiográficos, é essencial identificar o microorganismo responsável de modo a dirigir a terapêutica mais específica para o agente identificado. Antes do início da antibioterapia são necessárias 3 colheitas de 10 ml de sangue (cultura para aeróbios e anaeróbios), após corretas técnicas de esterilização. A bacteriemia na EI é assumida como constante, não sendo assim necessárias colheitas em períodos de picos de febre <sup>[20,25]</sup>. Deste modo, a maioria das hemoculturas será positiva, devendo suspeitar-se da possibilidade de contaminação, quando apenas estamos perante um resultado positivo.

Uma das principais causas associadas a hemoculturas negativas consiste no tratamento prévio com antibióticos <sup>[28]</sup>. Deste modo, se o doente estiver clinicamente estável, deve-se interromper a antibioterapia e repetir a cultura no mínimo 48h depois. Outra das razões para as hemoculturas permanecerem negativas, consiste na infeção por organismos com proliferação limitada sob culturas convencionais, como fungos, Bartonella, Coxiella, e patógenos do grupo HACEK.

As serologias continuam a ser particularmente úteis na suspeita de infeção por Coxiella ou Bartonella, assim como staphylococcus, recorrendo a técnicas de imunofluorescência ou ELISA <sup>[29]</sup>. A reação em cadeia da polimerase (PCR) também apresenta um papel importante na deteção de agentes que não proliferam em culturas <sup>[30]</sup>.

### CrITÉRIOS de Duke

De modo a facilitar o diagnóstico e a aumentar a sua sensibilidade e especificidade foram criados os critérios de Duke <sup>[31]</sup>, que incluem achados clínicos, microbiológicos e ecocardiográficos, tendo sido revistos ao longo dos últimos anos <sup>[32]</sup>.

---

#### Critérios major

- Hemoculturas persistentemente positivas para microorganismos que sejam causa frequente de EI
- Hemocultura única positiva para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpo IgG fase 1 > 1:800
- Alterações ecocardiográficas
  - Vegetações, abscessos, deiscência da válvula protésica de novo
- Evidência de lesão valvular demonstrada por sopro regurgitante de novo

#### Critérios minor

- Febre
- Patologia valvular prévia (válvula protésica ou lesão valvular com regurgitação significativa)
- Abuso de drogas EV
- Embolização arterial / órgãos; hemorragias conjuntivais
- Glomerulonefrite, máculas de Roth, nódulos de Osler
- Hemoculturas positivas que não preencham a definição de critério major

Tabela nº 3 - Critérios de Duke - Fonte: Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30:633–638

Deste modo considera-se um diagnóstico **definitivo** de EI quando estamos perante:

1. Evidência direta de endocardite com base nos resultados histológicos (critério patológico)
2. Dois critérios major
3. Um critério major + três critérios minor
4. Cinco critérios minor

O diagnóstico de EI considera-se **possível**, se estivermos perante a presença de 1 critério major + 1/2 critérios minor ou na presença de 3 critérios minor.

**Rejeita-se** a hipótese de EI quando:

- Evidência clara de diagnóstico alternativo
- Resolução do quadro clínico após 4 dias ou menos de antibioterapia
- Ausência de evidência patológica de EI em cirurgia ou autópsia

Apesar da validação destes critérios, estes devem ser usados como orientadores do raciocínio clínico e não como regra, particularmente em situações onde a sensibilidade destes se encontra reduzida (hemoculturas negativas, válvulas protésicas, dispositivos cardíacos implantáveis e EI envolvendo as cavidades cardíacas direitas), podendo ser necessário avançar para o tratamento mesmo não preenchendo os critérios necessários <sup>[33,34]</sup>.

## **Tratamento**

### **Antibioterapia**

Doentes com sinais e sintomas agudos fortemente sugestivos de EI devem iniciar antibioterapia empírica após a colheita de sangue para hemoculturas, concomitante com a determinação in vitro da concentração inibitória mínima (MIC) ou outros testes de susceptibilidade à antibioterapia do agente responsável. A escolha do regime terapêutico depende de vários fatores, entre eles a epidemiologia local, infeções de válvulas cardíacas nativas ou protésicas e a resistência habitual dos diversos agentes. De uma maneira geral, a terapêutica empírica deve cobrir os staphylococcus, streptococcus e enterococcus <sup>[35]</sup> (Anexo 1).

Após 48-72h do início da antibioterapia, devem-se repetir hemoculturas para analisar a resposta do doente. A duração da terapêutica normalmente varia entre 2-6 semanas, estando os regimes mais prolongados indicados para infeções de válvulas protésicas ou por agentes resistentes e altamente virulentos ou perante complicações cardíacas e extra cardíacas <sup>[20,35]</sup>.

Na maioria dos casos opta-se por terapêuticas endovenosas combinadas e apenas em casos muito selecionados se escolhem regimes orais <sup>[36]</sup> (altos níveis de susceptibilidade do agente responsável pela infeção aos antibióticos escolhidos e contra-indicação para terapêutica EV).

Normalmente todo o regime terapêutico é cumprido no internamento. Nos últimos anos o desenvolvimento de equipamentos que permitem a administração endovenosa de fármacos em ambulatório permite que alguns doentes cumpram o resto da terapêutica em casa. Contudo, esta modalidade é exequível apenas 2 semanas após o início da antibioterapia EV hospitalar, em doentes hemodinamicamente estáveis, sem complicações e com um acompanhamento médico regular após a alta <sup>[37, 38]</sup>.

De acordo com as diferentes guidelines, entre elas as da European Society for Cardiology <sup>[20]</sup>, American Heart Association <sup>[37, 39]</sup> e a British Society for Antimicrobial Chemotherapy <sup>[40]</sup>, existem pequenas diferenças quanto aos regimes terapêuticos específicos para cada microorganismo. Neste caso vamos focar com mais atenção nas guidelines europeias, visto Portugal se encontrar num contexto epidemiológico europeu.

#### Streptococcus viridans, Streptococcus bovis e outras espécies de streptococcus (Anexo 2)

A maioria destes microorganismos são altamente susceptíveis à penicilina (MIC < 0.12 mg/ml), podendo em alguns casos serem relativamente resistentes (MIC 0.12-2 mg/ml) ou altamente resistentes (MIC > 2mg/ml) <sup>[41]</sup>. O tratamento recomendado para a EI que envolve válvulas nativas é idêntico à que afeta válvulas protésicas, estando nestes casos recomendado regimes terapêuticos de 6 semanas <sup>[42]</sup>. Em casos não complicados, o tratamento pode ter uma duração apenas de 2 semanas <sup>[43,44]</sup>. Relativamente ao *S. pneumoniae* e aos outros streptococcus dos grupos A, B, C ou G, o tratamento é idêntico ao restante, excluindo-se nestes casos os regimes de 2 semanas <sup>[45,46]</sup>.

#### Staphylococcus aureus e staphylococcus coagulase negativa (Anexo 3)

O sucesso do tratamento da EI associada ao staphylococcus depende se este for susceptível ou resistente à metilina e se estamos perante uma infeção das válvulas cardíacas nativas ou protésicas.

O benefício da associação de um aminoglicosídeo (gentamicina) com penicilinas ou vancomicina ainda não está completamente comprovado <sup>[47, 48]</sup>, podendo-se optar por estes regimes nos primeiros 3-5 dias de tratamento, nas infeções das válvulas nativas e nas primeiras 2 semanas de tratamento, nas infeções das válvulas protésicas <sup>[20]</sup>. Devido ao risco de nefrotoxicidade da gentamicina, a função renal deve ser monitorizada semanalmente.



Outra opção comparada com a associação da gentamicina + penicilina/vancomicina foi a monoterapia com daptomicina, onde os resultados terapêuticos não foram inferiores aos registados com o regime combinado <sup>[49]</sup>.

Perante uma infeção das válvulas protésicas, volta a ser necessário um regime mais prolongado (6 semanas) e neste caso, a associação adicional de rifampicina <sup>[20]</sup>.

### Enterococcus

Os enterococcus apresentam uma susceptibilidade aos antibióticos significativamente menor que os streptococcus, sendo muitos deles resistentes às cefalosporinas, aminoglicosídeos e a doses baixas de penicilina <sup>[50]</sup>. Deste modo, são recomendados regimes de antibioterapia de 4-6 semanas.

Perante estirpes susceptíveis à penicilina opta-se pela associação de ampicilina/amoxicilina + gentamicina. No caso de grandes resistências à gentamicina, pode-se recorrer à substituição pela estreptomicina ou pelo ceftriaxone <sup>[51]</sup> ou ainda pelo prolongamento do tratamento com beta lactâmicos/vancomicina <sup>[20]</sup>.

### Bactérias Gram negativas

Várias estirpes do grupo HACEK são produtoras de beta lactamases e resistentes à ampicilina. Por outro lado, são sensíveis ao ceftriaxone, a outras cefalosporinas de 3ª geração e a quinolonas. Deste modo, o tratamento deste grupo de bactérias baseia-se em ceftriaxone 2g/dia durante 4 semanas e no caso de serem sensíveis à ampicilina, deve-se associar esta à gentamicina <sup>[52,53]</sup>.

Perante outras bactérias gram-negativas (E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, etc.) será muitas vezes necessário associar o tratamento cirúrgico precoce à antibioterapia <sup>[20]</sup>.

### Fungos

Estes microorganismos estão muitas vezes associados a infeções de válvulas protésicas e em doentes com abuso de drogas EV. As espécies Candida e Aspergillus são as mais prevalentes e o tratamento baseia-se na intervenção cirúrgica, em conjunto com a administração de antifúngicos (anfotericina B associada ou não a azóis ou ainda caspofungina) <sup>[54]</sup>.

## Complicações e Indicações para tratamento cirúrgico

Durante as últimas três décadas, a orientação para substituição ou reparação valvular aumentou substancialmente, o que em conjunto com a antibioterapia muito contribuiu para a redução da mortalidade associada a esta doença <sup>[55,56]</sup>.

### Indicações cirúrgicas

- Insuficiência cardíaca associada a insuficiência aórtica/mitral com instabilidade hemodinâmica, que não reverte com tratamento médico
- Infecção perivalvular (abscessos, fístulas)
- EI devido a fungos ou outros microorganismos altamente resistentes
- Presença de fenómenos embólicos ou elevado risco de embolização

Tabela nº 4 - Indicações cirúrgicas - Fonte: Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. N Engl J Med 2013; 368:1425

### Insuficiência cardíaca

Entre os doentes com EI que são sujeitos a cirurgia, 66-75 % é devido a insuficiência cardíaca (IC) <sup>[57]</sup>, sendo a insuficiência aórtica a causa mais comum <sup>[37]</sup>. Independentemente da válvula cardíaca envolvida, deve-se optar pela intervenção cirúrgica, assim que surjam sinais clínicos/ecocardiográficos de IC moderada/severa, após optimização da terapêutica médica e antes que evolua para descompensação hemodinâmica grave ou refratária <sup>[55]</sup>.

### Infecção perivalvular

Caracteriza-se pela evidência ecocardiográfica de abscessos perivalvulares, fístulas e pseudo-aneurismas, muitas vezes associados a bloqueios AV e febre persistente <sup>[58]</sup>. Para além destas complicações, a infecção por alguns microorganismos pouco sensíveis à antibioterapia como fungos, MRSA, enterococcus resistentes à vancomicina e bactérias gram negativas, apresentam indicação cirúrgica na maioria das vezes <sup>[54, 59]</sup>.

## Fenómenos embólicos

O risco de embolização varia de 13-44 % <sup>[55]</sup>, dependendo do tamanho, mobilidade e localização (mais comum na válvula mitral) da vegetação, tempo de antibioterapia, ocorrência de embolismos prévios e do microorganismo envolvido. O risco de embolização é bastante elevado no início da antibioterapia e diminui rapidamente nas 2 semanas seguintes <sup>[60]</sup>.

Os locais mais comuns de embolização são o sistema nervoso central e o baço, assim como o pulmão, sendo que 20 % são considerados embolismos silenciosos <sup>[20]</sup>. Deste modo, meios de imagem não invasivos como TC toraco-abdomino-pélvica e cerebral, estão indicados para despiste destes eventos, nomeadamente em doentes com vegetações móveis e com dimensões >10 mm.

Considera-se indicação para cirurgia quando estamos perante vegetações de > 10 mm após um ou mais fenómenos embólicos, vegetações > 10 mm associada a outros fatores de risco e vegetações > 15 mm isoladas <sup>[61]</sup>.

## **Modalidades cirúrgicas**

Apesar da cirurgia estar associada a taxas de mortalidade elevadas e ao risco precoce de EI recorrente, os resultados após estas intervenções cirúrgicas têm sido surpreendentemente bons. Atualmente a mortalidade situa-se entre os 5-15 % <sup>[62-64]</sup> e o risco de recidiva na ordem dos 12 % <sup>[65]</sup>, sendo a causa de morte muitas vezes multifatorial (disfunção multiorgânica, IC, sépsis, AVC, etc.)

O *timing* ideal para se optar pela intervenção cirúrgica é muitas vezes incerto. Em alguns casos a cirurgia é adiada devido ao receio de se implantar material protésico em tecido circundante infetado; por outro lado, uma intervenção cirúrgica precoce pode salvar a vida do doente, em particular nos doentes hemodinamicamente instáveis e refratários à terapêutica otimizada.

Existem duas opções cirúrgicas: a reparação valvular ou a sua total substituição por uma válvula protésica mecânica ou biológica. A reparação valvular deve ser preferida sempre que possível <sup>[66,67]</sup>, nomeadamente quando estamos perante pequenas perfurações numa cúspide/folheto valvular. Na presença de casos mais complexos, com infeções extensas associada a grande destruição tecidual, deve-se optar pela total extração do tecido necrosado

e substituição da válvula. Não existem diferenças na mortalidade em relação às válvulas mecânicas versus biológicas <sup>[68]</sup>. Por vezes o ETE intra-operatório é recomendado para certificação de um bom resultado cirúrgico, sendo mais indicado nas cirurgias de reparação valvular. <sup>[69]</sup>.

A reparação da válvula mitral é conseguida com sucesso em cerca de 80 % dos casos, quando realizada em centros experientes <sup>[70]</sup>. Já no caso da válvula aórtica, muitas vezes será necessário recorrer à substituição por uma válvula protésica.

Após a intervenção cirúrgica (tanto na reparação como na substituição valvular), a antibioterapia deve-se prolongar até pelo menos terminar o regime pré-estabelecido (4-6 semanas), com extensão desse período de tempo, se as culturas do material cirúrgico removido forem positivas <sup>[71]</sup>.

### **Outras complicações**

Para além das já descritas complicações cardíacas e embólicas, outras complicações estão associadas à EI, entre elas:

- Neurológicas
- Músculo-esqueléticas
- Renais
- Aneurismas micóticos
- Abscessos metastáticos
- Complicações derivadas do tratamento médico/cirúrgico

#### Neurológicas

Ocorrem em cerca de 35 % dos doentes <sup>[72,73]</sup>, apesar de 80 % destas poderem ser silenciosas <sup>[74-76]</sup> (acidentes isquémicos transitórios (AIT) e micro hemorragias). Das complicações que apresentam uma taxa de mortalidade significativa, fazem parte os AVC embólicos, as hemorragias cerebrais, as encefalopatias agudas, as meningoencefalites, a meningite, os abscessos cerebrais e as convulsões. Estas complicações podem ser a apresentação inicial do quadro clínico da EI, mas a sua incidência tende a diminuir com o início da antibioterapia <sup>[77]</sup>.

Na presença de um embolismo silencioso ou um AIT o risco pós-cirúrgico é relativamente pequeno <sup>[61]</sup>. Contudo, na presença de um AVC embólico ou hemorragia cerebral o

prognóstico pós-cirúrgico será mais reservado, podendo ser necessário adiar a cirurgia pelo menos 1 mês <sup>[78]</sup>. Deste modo, os exames de imagem como a TC cerebral e a colaboração entre cardiologistas e neurocirurgiões será fundamental.

#### Aneurisma micóticos

Estão presentes em cerca de 2-4 % dos doentes com EI e a apresentação clínica varia desde cefaleias, convulsões a sintomas neurológicos focais. São mais comuns em pontos de bifurcação arterial, sendo o cérebro o órgão mais afetado <sup>[79-81]</sup>.

#### Abcessos metastáticos

Os abcessos metastáticos formam-se como sequelas do fenómeno de embolização sistémica e podem estar associados a febre persistente e bacteriemia recorrente <sup>[84]</sup>. Apesar de se tratar de uma complicação rara, podem ocorrer no baço, rins, cérebro ou tecidos moles e o tratamento baseia-se na antibioterapia adequada, drenagem cirúrgica ou esplenectomia <sup>[85]</sup>.

#### Renais

As complicações renais têm muitas vezes uma origem multifatorial: embolismos renais, glomerulonefrites devido a depósitos de imunocomplexos, abcessos renais, toxicidade por fármacos (aminoglicosídeos, vancomicina e penicilina) e por meios de contraste <sup>[82]</sup>. A insuficiência renal aguda ocorre em cerca de 30 % dos doentes, enquanto a insuficiência renal crónica, uma complicação bastante comum na era pré-antibiótica, é agora uma entidade rara <sup>[83]</sup>.

#### Músculo-esqueléticas

A artrite séptica pode ser a primeira manifestação numa minoria dos doentes com EI e está muitas vezes associada ao atingimento de múltiplas articulações <sup>[87]</sup>. Perante um quadro de dor lombar intensa e prolongada, a osteomielite vertebral e a espondilodiscite devem ser descartadas <sup>[86]</sup>.

### Complicações associada ao tratamento médico/cirúrgico

Uma série de complicações podem ocorrer devido à antibioterapia endovenosa prolongada ou à intervenção cirúrgica entre elas <sup>[87]</sup>:

- Ototoxicidade/nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos
- Bacteriemia secundária devido à infeção dos cateteres venosos centrais
- Mediastinite ou EI precoce associada às válvulas protésicas de substituição
- Flebites
- Reações alérgicas a vários componentes dos antibióticos

### **Prognóstico**

Apesar dos avanços a nível de diagnóstico e de tratamento, a mortalidade associada à EI continua elevada. A taxa de mortalidade nos primeiros 30 dias a partir do diagnóstico de EI situa-se entre os 10-30 % <sup>[88, 89]</sup>. Aos 6 meses após o diagnóstico, esta varia entre os 16-27 % <sup>[92-95]</sup>. Os doentes com abuso de drogas EV com EI que atinge as cavidades cardíacas direitas, apresentam taxas de mortalidade menores <sup>[89, 90]</sup>, assim como os que foram sujeitos a cirurgia <sup>[91]</sup>.

Deste modo, inúmeros estudos comprovaram a associação entre determinadas situações de risco (infeção por *S. aureus* <sup>[96-98]</sup>, infeção de válvulas protésicas <sup>[99-101]</sup>, insuficiência cardíaca <sup>[95, 97]</sup>, complicações neurológicas <sup>[102, 103]</sup>, fenómenos embólicos <sup>[99]</sup> e abscessos perivalvulares <sup>[95, 102, 104]</sup>) e taxas de mortalidade superior.

O risco de recorrência da EI varia de 2.7-22.5%. Existem também alguns fatores, que podem contribuir para um aumento das taxas de recorrência, sendo os principais a falha no tratamento (antibiótico, dose ou duração), organismos multirresistentes, abscessos metastáticos e infeção de válvulas protésicas <sup>[20]</sup>.

## Profilaxia

A antibioterapia profilática na tentativa de prevenir a EI tornou-se numa medida *standard* nos países desenvolvidos. Ao longo dos últimos anos, o número de doentes e de procedimentos invasivos para os quais a profilaxia estava indicada foi drasticamente reduzido, sendo agora limitada aos doentes com patologia cardíaca prévia com alto risco de complicações graves pós EI.

Esta alteração nas recomendações da antibioterapia profilática, basearam-se em quatro ideias fundamentais <sup>[105,106]</sup>:

- A probabilidade que a EI seja provocada por bacteriemias transitórias após atividades diárias como a lavagem dos dentes é muito maior, do que por bacteriemias devido a procedimentos invasivos;
- A profilaxia previne apenas um número muito reduzido de casos em indivíduos que são sujeitos a estes procedimentos invasivos;
- O risco de efeitos adversos dos antibióticos excede o seu benefício profilático;
- Uma higiene e saúde oral adequada pode reduzir a incidência de bacteriemias associada às atividades diárias

Uma análise de dados recolhidos entre 1999-2010 em Minnesota <sup>[107]</sup> concluiu que não existiu um aumento da incidência de EI provocada por *S. viridans* depois da introdução destas medidas em 2007.

É importante referir que estas recomendações não devem ser consideradas como regra. Os profissionais de saúde devem exercer o seu próprio raciocínio clínico e decidir individualmente a necessidade de profilaxia, bem como qual o antibiótico selecionado, a sua dose e a duração do tratamento.

### Doentes de alto risco

- ✓ Presença de válvulas e material protésico
- ✓ História prévia de EI
- ✓ Doença cardíaca congénita cianótica não corrigida
- ✓ Doença cardíaca congénita corrigida, com defeitos residuais no local ou nas proximidades do material protésico
- ✓ Valvulopatia cardíaca em coração transplantado

Tabela nº 5 - Doentes de alto risco que devem ser sujeitos a profilaxia - Fonte: Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis Circulation 2007; 116:1736.

Dentro dos doentes selecionados para antibioterapia profilática, o regime escolhido varia com o tipo de procedimento. Normalmente consiste numa dose única administrada 30 a 60 minutos antes da intervenção <sup>[106]</sup>.

#### Procedimentos invasivos que podem estar associados a bacteriemia transitória

##### **Odontológicos**

O risco de EI é maior, quando estamos perante procedimentos odontológicos, que envolvam a manipulação da gengiva, da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral <sup>[20,106]</sup>.

A primeira opção para a maioria dos doentes, mesmo naqueles com válvulas protésicas, é a amoxicilina 2g. Um regime diferente pode ser considerado em doentes alérgicos à penicilina, ou que não podem ser sujeitos a medicação oral (Anexo 5).

##### **Trato respiratório**

A antibioterapia profilática apenas está recomendada em procedimentos que envolvam incisões ou biópsias do trato respiratório, entre eles a tonsilectomia, adenoidectomia ou broncoscopia com biópsia <sup>[105]</sup>. A antibioterapia escolhida é semelhante à utilizada nos procedimentos odontológicos.



### **Trato genitourinário e gastrointestinal**

O risco de EI é significativamente menor em procedimentos genitourinários (GU) e gastrointestinais (GI) como inserção de catéteres, prostatectomias, colonoscopia/endoscopia. Deste modo, todos estes procedimentos não são candidatos à antibioterapia profilática. Contudo, em doentes de alto risco, que apresentam infeção GU/GI estabelecida ou aqueles que estão a ser sujeitos a antibioterapia para, prevenir infeção local/sépsis após procedimento GU/GI invasivo, deve ser incluído no regime terapêutico um agente ativo contra os enterococcus (amoxicilina/ampicilina) <sup>[105]</sup>.

### **Pele e tecido musculo-esquelético**

Infeções da pele ou do tecido musculo-esquelético podem ser polimicrobianas. Quando esses doentes são sujeitos a procedimentos cirúrgicos, apenas as bacteriemias causadas por staphylococcus ou streptococcus do grupo beta-hemolítico podem provavelmente provocar EI. Deve-se então optar por uma penicilina ou cefalosporina, assim como vancomicina ou clindamicina em doentes alérgicos à penicilina <sup>[105]</sup>.

## Situações particulares

### Endocardite infecciosa associada a válvulas protésicas

O *timing* da infecção após a substituição valvular está associado a mecanismos patológicos, microorganismos e manifestações clínicas diferentes.

Nas infecções precoces, os agentes mais comuns são o *S. aureus*, *S. coagulase negativa*, bacilos gram negativos e fungos <sup>[95, 108-110]</sup>. Os microorganismos podem atingir a válvula protésica através de contaminação intra-cirúrgica direta ou por via hematogénea, podendo dar origem a abscessos perivalvulares, fístulas, deiscências e pseudoaneurismas <sup>[111]</sup>.

Já nas infecções tardias os mais prevalentes serão os *streptococcus*, *S. aureus*, *S. coagulase negativa* e os *enterococcus* <sup>[95, 108-110]</sup>. Neste caso, as infecções tendem a ser menos invasivas, com menor deiscência valvular e mais limitadas aos folhetos da válvula <sup>[111]</sup>.

O risco de EI é superior nos primeiros 6 meses, atingindo de forma semelhante as válvulas aórtica e mitral, assim como válvulas protésicas mecânicas e biológicas, apesar de a partir dos 18 meses alguns estudos considerarem que as válvulas biológicas apresentam um risco de infecção superior <sup>[112,113]</sup>.

Uma infecção das válvulas protésicas pode estar associada a um aumento da incidência de sopros cardíacos, IC e novos distúrbios da condução detetados no ECG <sup>[111]</sup>. Contudo, no período peri-operatório, o diagnóstico poderá ser difícil, visto que a febre e os sinais inflamatórios costumam estar presentes independentemente da presença de nova EI.

Em 40-50 % dos doentes será necessário associar ao tratamento cirúrgico antibioterapia prolongada <sup>[114]</sup>. Os doentes com válvulas protésicas mecânicas devem iniciar anticoagulação devido ao risco de elevado de embolização. Perante nova EI a anticoagulação oral deverá ser interrompida na presença de hemorragia major, ou substituída por heparina não fracionada durante 2 semanas no caso de AVC isquémico ou infecção por *S. aureus* <sup>[115]</sup>.

A taxa de mortalidade hospitalar da EI associada a válvulas protésicas situa-se entre os 20-40 % <sup>[116,117]</sup>, enquanto que a mortalidade após a cirurgia atinge os 10-30 % em centros clínicos experientes <sup>[114]</sup>.

## Endocardite infecciosa associada a dispositivos cardíacos implantáveis

A apresentação, o tratamento e as consequências das infeções associadas a dispositivos cardíacos implantáveis varia de acordo com a localização e extensão da infeção, assim como com as comorbilidades do doente, estando regularmente associada a taxas de mortalidade elevadas <sup>[118]</sup>. Este tipo de infeções é normalmente dividida em dois tipos de categorias <sup>[119]</sup>:

- Infeções que envolvem apenas o local do gerador, associadas a sinais inflamatórios locais
- Infeções que se estendem até aos elétrodos, folhetos valvulares ou ao endocárdio, nomeadamente às cavidades cardíacas direitas e válvula tricúspide.

A maior parte destas infeções ocorrem devido a contaminação bacteriológica durante a cirurgia de implantação do aparelho cardíaco, mas também decorrentes de sépsis e bacteriemia, ou da infeção dos tecidos cardíacos circundantes <sup>[120]</sup>. O *timing* em que a infeção ocorre é importante, visto que a remoção do aparelho e dos seus elétrodos é mais fácil durante os primeiros meses após a sua implantação, dado existir menos tecido cicatricial e menor formação de colagénio <sup>[121]</sup>.

Existem alguns fatores de risco associados a este tipo de EI <sup>[119]</sup>, entre eles a manipulação recente do aparelho, pacing temporário, diabetes mellitus, doença neoplásica ativa, tratamento com anticoagulantes ou corticosteróides e a idade avançada.

Os microorganismos mais prevalentes são o *S. aureus* e os *S. coagulase negativa* (entre eles o *S. epidermidis*), sendo responsáveis por cerca de 70-89 % dos casos <sup>[119,120]</sup>.

O seu diagnóstico pode ser difícil, apresentando muitas vezes um intervalo de vários meses desde o início da patologia até ao diagnóstico. Está normalmente associado a febre prolongada, embolismos pulmonares (até 40 % dos doentes), alterações da válvula tricúspide, regurgitação valvular ou mais raramente obstrução valvular devido a grandes vegetações <sup>[122-124]</sup>. As hemoculturas e o ecocardiograma, nomeadamente o ETE, têm um papel fundamental no diagnóstico, assim como a TC ou cintigrafia pulmonar para detetar fenómenos embólicos.

O tratamento na maioria dos doentes envolve a remoção de todo o dispositivo cardíaco assim como a administração concomitante de antibióticos durante 4-6 semanas. A antibioterapia isolada deve ser apenas considerada em doentes que recusam a remoção do dispositivo ou naqueles em que tal é contra-indicado. Deste modo, a remoção está indicada na maioria das

situações, entre elas na EI associada à infecção do dispositivo cardíaco e em doentes com EI valvular sem infecção do aparelho cardíaco mas com bacteriemia recorrente/persistente sem causa aparente <sup>[20, 119]</sup>.

A remoção pode ser feita por via percutânea ou por toracotomia. Normalmente a escolha recai pela via percutânea, apesar de esta poder apresentar algumas complicações, nomeadamente embolização e danos ao nível do endocárdio e da válvula tricúspide. A toracotomia pode estar indicada na presença de grandes vegetações (>2.5 cm) <sup>[20, 120]</sup>.

O *timing* para a reimplantação não apresenta grande consenso e está dependente caso a caso <sup>[125,126]</sup>. Deve-se evitar a reimplantação imediata devido ao risco de nova infecção e quando se opta por tal, o dispositivo deve ser implantado em local contra-lateral <sup>[121]</sup>. A antibioterapia profilática está normalmente indicada na implantação de qualquer dispositivo cardíaco <sup>[127]</sup>.

#### Endocardite infecciosa associada a drogas injetáveis

Ocorre em 2-4 % dos indivíduos que utilizam drogas injetáveis <sup>[128,129]</sup> e é mais prevalente nos indivíduos jovens e nos HIV positivos com níveis reduzidos de CD4+ <sup>[130]</sup>. Apesar disso, a incidência de EI em doentes HIV positivos está a diminuir devido ao uso da terapêutica antiretroviral <sup>[131]</sup>.

Existe um conjunto de fatores que parecem predispor os utilizadores de drogas injetáveis a um risco elevado de EI:

- Para além do dano direto das drogas sobre as válvulas cardíacas, também outros materiais injetados podem provocar alterações endoteliais <sup>[128,132]</sup>;
- Durante a injeção do produto, bactérias ou fungos presentes na pele, nas seringas ou nos substratos utilizados para a preparação droga podem ser inoculados <sup>[128]</sup>;
- O uso de saliva como um diluente da droga aumenta o risco de infecção por agentes comensais da orofaringe (*H.parainfluenzae*, *E. corrodens*, *Strep. milleri*) <sup>[130]</sup>

O *S. aureus* é o agente mais prevalente deste tipo de EI, sendo responsável por mais de 50 % dos casos, seguido pelos streptococcus e enterococcus, sendo fungos e bactérias gram negativos menos prevalentes <sup>[128, 133]</sup>.

A maior parte dos casos de EI em indivíduos que utilizam drogas EV, abrange as cavidades cardíacas direitas, com atingimento da válvula tricúspide em 30-70 % e raro atingimento da válvula pulmonar <sup>[132, 134]</sup>. As cavidades cardíacas esquerdas podem ser afetadas em 30 % dos casos <sup>[135]</sup>. Deste modo, a febre, a bacteriemia e o atingimento pulmonar (fenómenos embólicos, pneumonia, dispneia, hemoptises, etc.) são comuns, ocorrendo este último até 75 % dos doentes, sendo rara a presença de novos sopros cardíacos, IC e manifestações extra cardíacas <sup>[130]</sup>.

A escolha da antibioterapia empírica vai depender do agente envolvido mais provável, do tipo de droga utilizada e da localização do atingimento cardíaco <sup>[136]</sup>, sendo necessário cobrir o *S. aureus* na maioria dos casos. Deste modo, um tratamento durante 2 semanas à base de oxacilina com/sem gentamicina é possível quando estamos perante EI atribuída ao *S. aureus* sensível à meticilina e na ausência de outras complicações. Outros esquemas como a associação de ciprofloxacina + rifampicina podem ser eficazes nestes casos. Caso não haja resposta a este regime terapêutico ou quando se está perante EI complicada, com atingimento das câmaras cardíacas esquerdas ou contagem de CD4+ <200, devemos optar pelo esquema de 4-6 semanas de antibioterapia <sup>[20]</sup>.

As indicações cirúrgicas destes casos de EI são semelhantes às restantes. Contudo, muitas vezes a cirurgia não é indicada a não ser que os doentes aceitem iniciar um programa de reabilitação antes ou logo após a cirurgia <sup>[130]</sup>.

O prognóstico destes doentes é relativamente bom, com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os 6-10 %, apesar de vegetações > 2 cm, etiologia fúngica e a infeção por HIV com CD4 < 200 estar associada a um pior prognóstico <sup>[131,136,137]</sup>. As taxas de recorrência normalmente são superiores, devido ao facto de muitos indivíduos continuarem as suas práticas de utilização de drogas EV <sup>[128,138]</sup>.

## Conclusões

As alterações a nível da epidemiologia da EI resultaram de mudanças principalmente sócio-culturais (aumento da esperança média de vida, do uso de drogas EV, material cardíaco protésico, dispositivos cardíacos implantáveis e da prevalência de bacteriemias associadas a procedimentos invasivos), favorecendo o aumento da prevalência dos staphylococcus e dos enterococcus em vez dos streptococcus orais clássicos.

Uma vez estabelecida, a EI continua a ser uma patologia severa, de diagnóstico e tratamento complexos e com possíveis complicações graves e permanentes. O diagnóstico e o tratamento precoce são essenciais, sendo necessário um acesso rápido a estudos microbiológicos e ecocardiográficos. Após a colheita dos produtos para hemoculturas, deve-se iniciar antibioterapia o mais rapidamente possível e ponderar se será necessário recorrer a intervenção cirúrgica. O grande objetivo das hemoculturas consiste em isolar o agente responsável e iniciar posteriormente antibioterapia dirigida, tendo em conta as resistências do microorganismo, resistências essas que se encontram a aumentar e que têm obrigado ao estudo da eficácia de novas estratégias terapêuticas.

O prognóstico da EI continua a ser reservado, dependendo de vários fatores, entre eles o agente responsável pela infeção, a presença de válvulas protésicas, o atingimento das cavidades cardíacas esquerdas ou direitas e o tipo de complicações associadas.

As indicações relativas à profilaxia são atualmente bem mais limitadas, restringindo-se apenas aos doentes de elevado risco, que são sujeitos a procedimentos invasivos associados a bacteriemia transitória, não se verificando um aumento da incidência de EI após a introdução destas medidas.

## Referências Bibliográficas

1. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025–1035.
2. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Brusch J, Himmelstein DU. Infective Endocarditis in the U.S., 1998–2009: A Nationwide Study. *PLoS ONE* 8(3) 2013doi: 10.1371/journal.pone.0060033
3. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med* 1970; 42:394.
4. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest* 1975; 56:1364.
5. Scheld WM, Valone JA, Sande MA. Bacterial adherence in the pathogenesis of endocarditis. Interaction of bacterial dextran, platelets, and fibrin. *J Clin Invest* 1978; 61:1394.
6. Sevilla, T., et al. "Influence of sex on left-sided infective endocarditis." *Rev Esp Cardiol* 2010 63(12): 1497-1500.
7. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:1238.
8. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82:681.
9. Weinberger I, Rotenberg Z, Zacharovitch D, et al. Native valve infective endocarditis in the 1970s versus the 1980s: underlying cardiac lesions and infecting organisms. *Clin Cardiol* 1990; 13:94.
10. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998; 279:599.
11. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407–416.
12. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008;8:49.

13. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567–572.
14. Nucifora G, Badano LP, Viale P, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007; 28:2307.
15. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169: 463–473.
16. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect* 2002;45:246-256.
17. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-3021.
18. Cabell CH Jr., Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler VG Jr. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90–94.
19. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007;93:1510–1519.
20. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009
21. Pierce, D., et al. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012 85(10): 981-986.
22. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;53:245–249.
23. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267–276



24. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:319–337, ix.
25. Westphal, N., et al. (2009). Infective endocarditis--prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 106 2009-; (28-29): 481-489
26. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:614–617.
27. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:436–444.
28. Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:263–273
29. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *J Infect* 2006;53:301–307.
30. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:353–365.
31. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200–209
32. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638
33. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:611–613.
34. Sexton, D. J.. "Infective endocarditis: Historical and Duke criteria."2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/infective-endocarditis-historical-and-duke-criteria>
35. Sexton, D.J. " Antimicrobial therapy of native valve endocarditis" 2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-therapy-of-native-valve-endocarditis>
36. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101:68
37. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare

- professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394.
38. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1651.
  39. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118:887.
  40. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:269.
  41. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Susceptibility Testing. Twenty-second informational supplement CLSI document 2012,M100-S22, vol 32 Wayne.
  42. Sexton, D.J. Antimicrobial therapy of prosthetic valve endocarditis 2013, disponible en <http://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-therapy-of-prosthetic-valve-endocarditis>
  43. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406–1410
  44. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264–267.
  45. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis* 1998; 26:165.
  46. Baddour LM. Infective endocarditis caused by beta-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis* 1998; 26:66.

47. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496–503.
48. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713–721
49. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653
50. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1018–1032
51. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, de laTorre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574–579
52. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33
53. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:98–118.
54. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50–62.
55. Gaasch, W. H. and D. J. Sexton (2013). Surgery for native valve endocarditis 2013, disponible em <http://www.uptodate.com/contents/surgery-for-native-valve-endocarditis>
56. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368:1425.
57. Blaustein AS, Lee JR. Indications for and timing of surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 1996; 14:393
58. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de

- Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1254–1260
59. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636–1643
  60. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086–1094
  61. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75
  62. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Page P, Pelletier LC. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000;70: 1219–1223.
  63. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:30–35.
  64. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:144–149.
  65. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gourié F, Tafarielli L, Giorgi R, Collart F, Raoult D, Habib G. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101:687–695.
  66. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:947; author reply 948.
  67. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:592–599

68. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and longterm survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:156–164
69. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007;9:299–302
70. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49: 706–711; discussion 712–703
71. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005;41:187–194.
72. Jones HR Jr, Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. *Brain* 1989; 112 ( Pt 5):1295
73. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47:23.
74. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009; 120:585.
75. Klein I, lung B, Labreuche J, et al. Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis: a case-control study. *Stroke* 2009; 40:3461.
76. Duval X, lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010; 152:497.
77. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003; 61:1341
78. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110: 1745–1755.
79. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:745–748
80. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:329–343.

81. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;219:739–749.
82. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782–1787.
83. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998; 49:96.
84. Robinson SL, Saxe JM, Lucas CE, et al. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surgery* 1992; 112:781.
85. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17:262–266
86. Speechly-Dick ME, Swanton RH. Osteomyelitis and infective endocarditis. *Postgrad Med J* 1994; 70:885
87. Spelman, D. and D. J. Sexton. Complications and outcome of infective endocarditis 2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/complications-and-outcome-of-infective-endocarditis>
88. Que YA, Moreillon P (2011) Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol* 8: 322–336.
89. Ternhag, A., et al. A nationwide cohort study of mortality risk and long-term prognosis in infective endocarditis in Sweden. *PLoS One* 2013 8(7): e67519.
90. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, et al. Clinical-features, site of involvement, bacteriological findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous-drug-users. *Archives of Internal Medicine* 1995 155: 1641–1648
91. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, et al. Changing profile of infective endocarditis - Results of a 1-year survey in France. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2002 288: 75–81
92. Hill, E. E., et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007 28(2): 196-203.
93. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88:53
94. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289:1933.
95. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297:1354.

96. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012 54: 1230–1239
97. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109:1745
98. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Archives of Internal Medicine* 2002 162: 90–94
99. Galvez-Acebal, J., et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 17
100. Anguita M, Torres F, Castillo JC, Delgado M, Mesa D, Ruiz M, Romo E, Arizón JM: Pronóstico a corto y largo plazo de la endocarditis infecciosa en pacientes no usuarios de drogas por vía parenteral. Resultados durante un período de 15 años (1987-2001). *Rev Esp Cardiol* 2006, 58:1188-1196
101. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CM, Olaison L, Eykyn S: Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006, 25:365
102. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler V, Bayer A, et al.: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21<sup>st</sup> century. *Arch Intern Med* 2009, 169:463-473
103. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunem T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P: Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finish teaching hospital during 1980-2004. *BMC Infectious Diseases* 2007, 7:78
104. Cosmi JE, Tunick PA, Kronzon I. Mortality in patients with paravalvular abscess diagnosed by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:766.
105. Sexton, D. J. Antimicrobial prophylaxis for bacterial endocarditis, 2012, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-bacterial-endocarditis>
106. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on

- Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736.
107. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012; 126:60.
  108. Rivas P, Alonso J, Moya J, et al. The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis. *Chest* 2005; 128:764.
  109. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, et al. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101:1174.
  110. Lee JH, Burner KD, Fealey ME, et al. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathological correlates in 122 surgical specimens from 116 patients (1985-2004). *Cardiovasc Pathol* 2011; 20:26
  111. Karchmer, A. W. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of prosthetic valve endocarditis, 2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-prosthetic-valve-endocarditis>
  112. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985; 72:31.
  113. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation* 2013; 127:1647.
  114. Karchmer, A. W. Surgery for prosthetic valve endocarditis, 2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/surgery-for-prosthetic-valve-endocarditis>
  115. Sexton, D. J. and T. L. Ortel. Antithrombotic therapy in patients with infective endocarditis, 2012, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/antithrombotic-therapy-in-patients-with-infective-endocarditis>
  116. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407–416.
  117. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274–281.



118. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevis H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;36:674–679.
119. Karchmer, A. W. Infections involving cardiac implantable electronic devices, 2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/infections-involving-cardiac-implantable-electronic-devices>
120. Edelstein, S. and M. Yahalom. Cardiac device-related endocarditis: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment - a review." *Int J Angiol* 2009 18(4): 167-172.
121. Garlitski, A. C. Cardiac implantable electronic device lead removal, 2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/cardiac-implantable-electronic-device-lead-removal>
122. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95:2098
123. Massoure PL, Reuter S, Lafitte S, et al. Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:12.
124. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:46
125. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:458
126. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1851
127. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97:1796.
128. Sande MA, Lee BL, Mills J, et al. Endocarditis in intravenous drug users. In: *Infective Endocarditis*, Kaye D (Ed), Raven Press, New York City 1992. p.345
129. Spijkerman IJ, van Ameijden EJ, Mientjes GH, et al. Human immunodeficiency virus infection and other risk factors for skin abscesses and endocarditis among injection drug users. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1149
130. Chu, V. H. and D. J. Sexton. Infective endocarditis in injection drug users, 2013, disponível em <http://www.uptodate.com/contents/infective-endocarditis-in-injection-drug-users>

131. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, et al. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:426
132. Weinstein WL, Brusch JL. *Infective endocarditis*, Oxford University Press, New York City 1996
133. DiNubile MJ. Abbreviated therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in injecting drug users: the time has come? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:533
134. Dressler FA, Roberts WC. Infective endocarditis in opiate addicts: analysis of 80 cases studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1989; 63:1240
135. Ruotsalainen, E., et al. Clinical manifestations and outcome in *Staphylococcus aureus* endocarditis among injection drug users and nonaddicts: a prospective study of 74 patients. *BMC Infect Dis* 2006 6: 137.
136. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119:1017–1028
137. Martín-Dávila P, Navas E, Fortún J, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005; 150:1099
138. Alagna L, Park L, Nicholson B, et al. Repeat endocarditis – a consequence of medical progress? Analysis of risk factors based on International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:22.

## Anexos

### Anexo 1

Antibioterapia proposta para início de tratamento empírico (antes de se isolar o agente responsável)			
Antibiótico	Dose	Duração(semanas)	Comentários
Válvulas nativas			
Ampicilina-Sulbactam <b>ou</b>	12g/dia EV em 4 doses	4-6	
Amoxicilina-ac.clavulânico <b>mais</b>	12g/dia EV em 4 doses	4-6	
Gentamicina	3mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	4-6	
Vancomicina <b>mais</b>	30mg/kg/dia EV em 2 doses	4-6	
Gentamicina <b>mais</b>	3mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	4-6	
Ciprofloxacina	1000mg/dia oral em 2 doses ou 800 mg/dia EV em 2 doses	4-6	
Válvulas protésicas recentes (<1 ano após cirurgia)			
Vancomicina <b>mais</b>	30mg/kg/dia EV em 2 doses	6	Se não houver melhoria clínica, considerar cirurgia ou antibioterapia para gram-negativos
Gentamicina <b>mais</b>	3mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	2	
Rifampicina	1200mg/dia oral em 2 doses		
Válvulas protésicas tardias (>1 ano após cirurgia)			
Antibioterapia semelhante à utilizada em válvulas nativas			

Tabela nº 6 - Antibioterapia proposta para início de tratamento empírico  
 - Fonte: Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. N Engl J Med 2013; 368:1425

## Anexo 2

Antibioterapia para EI por Streptococcus orais e Streptococcus grupo D		
Antibiótico	Dose	Duração(semanas)
Espécies altamente susceptíveis à penicilina (MIC < 0.12 mg/ml)		
Tratamento standard		
Penicilina G <b>ou</b>	12-18 milhões U/dia EV em 6 doses	4
Amoxicilina <b>ou</b>	100-200 mg/kg/dia EV em 4-6 doses	4
Ceftriaxone	2g/dia EV ou IM em 1 dose	4
Tratamento de 2 semanas <sup>f</sup>		
Penicilina G <b>ou</b>	12-18 milhões U/dia EV em 6 doses	2
Amoxicilina <b>ou</b>	100-200 mg/kg/dia EV em 4-6 doses	2
Ceftriaxone <sup>e</sup> <b>mais</b>	2g/dia IV ou IM em 1 dose	2
Gentamicina <b>ou</b>	3 mg/kg/dia EV ou IM em 1 dose	2
Netilmicina	4-5 mg/kg/dia EV em 1 dose	2
Em doentes alérgicos aos B-lactâmicos		
Vancomicina <sup>h</sup>	30 mg/kg/dia em 2 doses	4
Espécies relativamente resistentes à penicilina(MIC 0.12-2 mg/ml)		
Tratamento standard		
Penicilina G <b>ou</b>	24 milhões U/dia EV em 6 doses	4
Amoxicilina <b>mais</b>	200 mg/kg/dia EV em 4-6 doses	4
Gentamicina	3 mg/kg/dia EV ou IM em 1 dose	2
Em doentes alérgicos aos B-lactâmicos		
Vancomicina <b>mais</b>	30 mg/kg/dia em 2 doses	4
Gentamicina	3 mg/kg/dia EV ou IM em 1 dose	2

Tabela nº 7 - Antibioterapia para EI por Streptococcus orais e Streptococcus grupo D - Fonte: Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. N Engl J Med 2013; 368:1425

### Anexo 3

Antibioterapia para EI por Staphylococcus		
Antibiótico	Dose	Duração (semanas)
<b>Válvulas Nativas</b>		
<b>Staphylococcus susceptíveis à meticilina</b>		
(Flu)cloxacilina <b>ou</b>	12 g/dia EV em 4-6 doses	4-6
Oxacilina <b>mais</b>	12 g/dia EV em 4-6 doses	4-6
Gentamicina	3 mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	3-5 dias
<b>Staphylococcusmeticilina resistentes ou em doentes alérgicos à penicilina</b>		
Vancomicina <b>mais</b>	30 mg/kg/dia EV em 2 doses	4-6
Gentamicina	3 mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	3-5 dias
<b>Válvulas Prostéticas</b>		
<b>Staphylococcus susceptíveis à meticilina</b>		
(Flu)cloxacilina <b>ou</b>	12 g/dia EV em 4-6 doses	> 6
Oxacilina <b>mais</b>	12 g/dia EV em 4-6 doses	> 6
Rifampicina <b>mais</b>	1200 mg/dia EV ou oral em 2 doses	> 6
Gentamicina	3 mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	2
<b>Staphylococcusmeticilina resistentes ou em doentes alérgicos à penicilina</b>		
Vancomicina <b>mais</b>	30 mg/kg/dia EV em 2 doses	> 6
Rifampicina <b>mais</b>	1200 mg/dia EV ou oral em 2 doses	> 6
Gentamicina	3 mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	2

Tabela nº 8 - Antibioterapia para EI por Staphylococcus -  
 Fonte: Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. N Engl J Med 2013; 368:1425

#### Anexo 4

Antibioterapia para EI por Enterococcus		
Antibiótico	Dose	Duração (semanas)
Estirpes susceptíveis aos B-lactâmicos e à gentamicina		
Amoxicilina ou	200 mg/kg/dia EV em 4-6 doses	4-6
Ampicilina ou	200 mg/kg/dia EV em 4-6 doses	4-6
Vancomicina mais	30 mg/kg/dia EV em 2 doses	6
Gentamicina	3 mg/kg/dia EV ou IM em 2-3 doses	4-6

Tabela nº 9 - Antibioterapia para EI por Enterococcus  
- Fonte: Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. N Engl J Med 2013; 368:1425

#### Anexo 5

Antibioterapia profilática para procedimentos odontológicos		
	Antibiótico	Doses
Via oral	Amoxicilina	2g
Via oral contra-indicada	Ampicilina Cefazolin/Ceftriaxone	2g IM/ EV 1g IM/ EV
Alérgico à penicilina/ampicilina	Cephalexin Clindamicina Azitromicina/Claritromicina	2g 600mg 500mg
Alérgico à penicilina/ampicilina e via oral contra-indicada	Cefazolin/Ceftriaxone Clindamicina	1g IM/ EV 600mg IM/ EV

Tabela nº 10 - Antibioterapia profilática para procedimentos odontológicos - Fonte: Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. N Engl J Med 2013; 368:1425

